

MYOZYME[®]
(alfa-alglicosidase)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
50MG

MYOZYME®
alfa-*g*licosidase

APRESENTAÇÕES

MYOZYME 50 mg pó liofilizado para solução injetável – um frasco-ampola contendo 52,5 mg de alfa-*g*licosidase, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição, acondicionado em cartucho de cartolina.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de MYOZYME 50 mg contém 52,5 mg de alfa-*g*licosidase, com uma dose extraível de 50mg após reconstituição.

Excipientes: manitol, polissorbato 80, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e fosfato de sódio monobásico monoidratado.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

MYOZYME é indicado para o uso prolongado, como uma terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da alfa *g*licosidase ácida).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

MYOZYME é um medicamento usado para tratar a doença de Pompe, causada pela pouca ou ausência de atividade da enzima alfa *g*licosidase ácida (GAA) no corpo. Esta enzima é necessária para que o seu organismo possa quebrar e eliminar um polissacarídeo (um tipo de açúcar) chamado glicogênio, dentro do lisossomo. A falta desta enzima faz com que o glicogênio se deposite e se acumule em seu organismo, nos músculos cardíacos e esqueléticos e nos tecidos hepáticos, podendo causar doenças cardíacas, fraqueza progressiva dos músculos do corpo e prejuízo na função respiratória.

A alfa-*g*licosidase é uma enzima sintética produzida por biotecnologia que repõe a enzima natural do seu corpo, a alfa-*g*licosidase ácida (GAA), que quebra o glicogênio para que o mesmo seja eliminado.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use MYOZYME se tiver sofrido qualquer reação alérgica com risco de morte à alfa-*g*licosidase ou a qualquer outro componente do medicamento. Os riscos e os benefícios da continuidade do seu tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo seu médico.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências

Risco de reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas (reação alérgica de forte intensidade) foram reportadas em pacientes tratados com infusão de alfa-*alglicosidase*. Algumas reações podem envolver risco de vida. Por causa do potencial de reações graves de infusão, alfa-*alglicosidase* deve ser administrado em ambiente hospitalar, com medidas de suporte médico adequadas e sob rigorosa supervisão médica.

Quando ocorrerem reações graves de hipersensibilidade ou anafiláticas (reação alérgica grave), a administração de alfa-*alglicosidase* será imediatamente interrompida, e seu médico tomará todas as medidas necessárias para resolver esta situação.

Risco de reações de infusão

Reações indesejáveis podem ocorrer a qualquer momento durante a infusão e dentro de poucas horas após a infusão de alfa-*alglicosidase* e são mais prováveis quando a velocidade de infusão é alta. A maioria das reações foi considerada leve a moderada, algumas reações foram graves. Alguns pacientes foram pré-tratados com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides. Reações de infusão podem ocorrer em pacientes após receberem pré-tratamento com antipiréticos, anti-histamínicos ou corticosteroides.

Pacientes com doença de Pompe avançada podem ter as funções cardíaca e respiratória afetadas, o que pode predispô-los a um risco maior de complicações graves de reações de infusão. Portanto, a equipe médica deve acompanhar com mais cuidado esses pacientes durante todas as infusões de alfa-*alglicosidase*.

Quando ocorrer uma reação de infusão de alfa-*alglicosidase*, independentemente de pré-tratamento com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides, o médico deve reduzir a velocidade de infusão ou interrompê-la temporariamente, e/ou aplicar anti-histamínicos e/ou antipiréticos para ajudar a melhorar os sintomas. Quando ocorrerem reações de infusão graves, a infusão de alfa-*alglicosidase* deve ser imediatamente interrompida, e medidas de assistência médica apropriadas, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, devem estar disponíveis. Pacientes que já tiveram reações de infusão devem ser tratados com cuidado quando alfa-*alglicosidase* for re-administrado.

Precauções

Gerais

Pacientes com doença aguda subjacente, no momento da infusão de alfa-*alglicosidase* podem apresentar maior risco de reações de infusão. O médico avaliará cuidadosamente a situação clínica do paciente antes da infusão de alfa-*alglicosidase*.

Imunogenicidade (formação de anticorpos)

Os pacientes com a forma infantil da doença de Pompe, tratados com doses maiores de alfa-*glucosidase*, apresentaram tendência a desenvolver resposta mais robusta de anticorpos e experimentaram mais reações de infusão. O médico irá monitorar periodicamente a formação de anticorpos do tipo IgG e avaliará a resposta clínica dos pacientes.

Um pequeno número de pacientes apresentou resposta positiva para anticorpos do tipo IgE específicos para alfa-*glucosidase*, alguns dos quais experimentaram reações anafiláticas (reação alérgica grave). O teste foi realizado tipicamente para reações de infusão, sugestivas de reações de hipersensibilidade. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos, usando taxas mais lentas e/ou doses iniciais mais baixas e continuaram a receber tratamento com alfa-*glucosidase* sob atenta supervisão clínica.

Reações cutâneas graves e possivelmente imunomediadas foram relatadas em alguns pacientes tratados com alfa-*glucosidase*, incluindo lesões de pele ulcerativas e necrosantes (reação tecidual profunda da pele com feridas abertas). Síndrome nefrótica foi observada em poucos pacientes com doença de Pompe tratados com alfa-*glucosidase* e que tinham títulos elevados de anticorpos do tipo IgG ($\geq 102,400$). Nestes pacientes, a biópsia renal foi consistente com depósito de imunocomplexo. Estes pacientes apresentaram melhora após a interrupção do tratamento. Portanto, é recomendado realizar exame de urina periodicamente para pacientes com títulos elevados do anticorpo do tipo IgG.

Os médicos devem monitorar os pacientes para sinais e sintomas de reações sistêmicas mediadas por imunocomplexo, envolvendo a pele e outros órgãos enquanto recebem alfa-*glucosidase*. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de alfa-*glucosidase* deve ser considerada, e o tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de alfa-*glucosidase* após reação imunomediada devem ser considerados pelo seu médico. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos com sucesso e continuaram a receber infusões de alfa-*glucosidase* sob atenta supervisão clínica.

Imunomodulação

Dados de imunogenicidade de ensaios clínicos e literatura publicada em pacientes CRIM-negativos da forma infantil da doença de Pompe (IOPD) sugerem que a administração do regime da indução da tolerância imune (ITI) dada aos pacientes virgens de tratamento com alfa-*glucosidase* (ITI profilático) pode ser eficaz em prevenir ou reduzir o desenvolvimento de títulos elevados e sustentados de anticorpos (HSAT) contra alfa-*glucosidase*. Os dados de um pequeno número de pacientes previamente tratados com HSAT, com ou sem atividade inibitória, mostraram efeito limitado de tratamento. As melhores respostas ao tratamento foram observadas em pacientes mais novos com doença menos avançada que receberam ITI profilático antes do desenvolvimento de HSAT, que sugere que a iniciação adiantada do ITI possa conduzir a resultados clínicos melhores. Os regimes de ITI podem precisar ser adaptados às necessidades individuais do paciente.

Os pacientes com Doença de Pompe apresentam um maior risco de infecções respiratórias, devido aos efeitos progressivos da doença sobre os músculos respiratórios. Os pacientes com Pompe tratados com

agentes imunossupressores têm maior risco de desenvolver infecções graves e a vigilância é recomendada. Infecções respiratórias fatais e com risco de vida foram observadas em alguns destes pacientes.

Risco de arritmia cardíaca e de morte súbita durante anestesia geral para colocação de cateter venoso central

Deve-se tomar cuidado ao utilizar anestesia geral para a colocação de cateter venoso central (instrumento introduzido no corpo para distribuição do medicamento) ou para outros procedimentos cirúrgicos em pacientes com a forma infantil da doença de Pompe com hipertrofia cardíaca (aumento do tamanho do coração) que irão receber infusão de alfa-*alglicosidase* por esta via.

Arritmia cardíaca (desvio do ritmo normal das contrações cardíacas), incluindo fibrilação ventricular (contração involuntária dos ventrículos cardíacos), taquicardia e bradicardia ventricular (aumento e queda do ritmo cardíaco), resultando em parada cardíaca ou óbito ou requerendo ressuscitação cardíaca ou desfibrilação (retomada do ritmo cardíaco por choque elétrico), tem sido associada ao uso de anestesia geral em pacientes com doença de Pompe de início precoce (infantil) com hipertrofia cardíaca.

Risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda

Insuficiência cardiorrespiratória aguda requerendo procedimentos médicos especiais, como intubação e suporte inotrópico (influência sob a força de contração muscular), foi observada após infusão de alfa-*alglicosidase* em poucos pacientes com a forma infantil da doença de Pompe com hipertrofia cardíaca (aumento do tamanho do coração), possivelmente associada a uma sobrecarga de fluido relacionada à administração intravenosa de alfa-*alglicosidase*.

Testes de laboratório

É recomendado que você seja monitorado periodicamente, e no caso de eventos adversos graves, deverá realizar exames de sangue para verificação de anticorpos.

Carcinogênese, alterações genéticas, comprometimento da fertilidade

Estudos de reprodução realizados em fêmeas grávidas de camundongo e coelho, não revelaram evidências de danos à fertilidade ou prejuízo ao desenvolvimento fetal devido ao uso de alfa-*alglicosidase*.

Nenhum estudo foi efetuado para avaliar os efeitos de alfa-*alglicosidase* sobre os riscos de câncer ou de alterações genéticas.

Uso na gravidez e amamentação

Há uma quantidade limitada de experiências com o uso de MYOZYME por gestantes.

MYOZYME pode ser encontrado no leite humano.

A continuação do tratamento para a Doença de Pompe durante a gravidez e amamentação deve ser individualizado. Se você está grávida ou amamentando, pensa que pode estar grávida ou está planejando engravidar, pergunte ao seu médico ou farmacêutico por aconselhamento antes de tomar o medicamento.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A segurança e a eficácia de alfa-*alglicosidase* foram avaliadas em pacientes com idades variando da primeira infância à idade adulta.

Pacientes com 65 anos ou idade superior não foram incluídos nos estudos clínicos realizados com alfa-*alglicosidase*.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar maquinaria pesada com alfa-*alglicosidase*.

Este medicamento pode causar doping devido à presença de manitol.

Interações medicamentosas

Nenhum estudo de interação com medicamentos diferentes foi realizado.

Interações alimentares

Interações com comidas e bebidas são improváveis de acontecer.

Incompatibilidades farmacêuticas

Na ausência de estudos de compatibilidade, alfa-*alglicosidase* não deve ser misturado na mesma infusão com outros medicamentos.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa e interação com plantas medicinais.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-substância química (álcool e nicotina).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-exame laboratorial e não laboratorial.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentos-doenças.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

MYOZYME deve ser conservado sob refrigeração, em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução reconstituída deve ser administrada imediatamente. Se o uso imediato não for possível, a solução reconstituída é estável por até 24 horas à temperatura entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz. Não é recomendada a armazenagem da solução reconstituída em temperatura ambiente.

A solução diluída também deve ser utilizada imediatamente. Contudo, demonstrou-se estabilidade química e física da solução durante 24 horas quando mantida à temperatura entre 2 °C e 8 °C protegida da luz.

Não congelar ou agitar as soluções reconstituídas e diluídas.

A alfa-*alglicosidase* é um pó de coloração branca a esbranquiçada, estéril e não pirogênico antes de ser preparado para injeção, e uma solução clara, de incolor a amarelo-pálido após preparado para injeção.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A alfa-*alglicosidase* deverá ser reconstituído, diluído e aplicado por um profissional de saúde habilitado. Seu médico aplicará alfa-*alglicosidase* por via intravenosa em forma de infusão, em ambiente hospitalar apropriado, onde equipamentos de reanimação para controlar emergências estejam prontamente disponíveis.

Seu médico não deverá misturar alfa-*alglicosidase* com outros medicamentos na mesma infusão.

Reconstituição, diluição e administração

Seu médico deverá usar técnicas assépticas e não usar agulhas com filtro durante a preparação.

1. Seu médico determinará o número de frascos a serem reconstituídos, com base no peso individual do paciente e na dose recomendada de 20mg/kg.

Peso do paciente (kg) x dose (mg/kg) = dose do paciente (em mg).

Dose do paciente (em mg) dividida por 50mg/frasco = número de frascos a reconstituir. Se o número de frascos-ampola incluir fração, seu médico deverá arredondar para cima (para o número inteiro seguinte).

Exemplo: peso do paciente (16 kg) x dose (20mg/kg) = dose do paciente (320 mg).

320 mg divididos por 50mg/frasco = 6,4 frascos, portanto, sete frascos devem ser reconstituídos.

Seu médico irá retirar o número de frascos do refrigerador e irá deixá-los atingir a temperatura ambiente antes da reconstituição (aproximadamente 30 minutos).

2. Cada frasco de alfa-*alglicosidase* deve ser reconstituído por meio da injeção lenta de 10,3mL de água para injeção, USP, pela parede interna de cada frasco. Cada frasco produzirá 5mg/mL. A dose total extraível por frasco é 50mg por 10 mL. Evitar o impacto forçado da água para injeção no pó e evitar a formação de espuma. Isto é feito pela adição lenta, gota a gota, da água para injeção para baixo na parte interna do frasco, e não diretamente no pó liofilizado. O frasco deve ser inclinado e girado delicadamente. Não invertê-lo, agitá-lo ou girá-lo com força.

3. Seu médico deverá realizar uma inspeção visual imediata nos frascos reconstituídos para verificar a existência de material particulado e descoloração. Se, na ocasião da inspeção imediata, forem observadas partículas opacas ou se a solução estiver descolorida, não usá-la. A solução reconstituída pode, ocasionalmente, conter algumas partículas de alfa-*alglicosidase* sob a forma de fios brancos delgados ou fibras translúcidas após inspeção inicial. Isso também pode ocorrer após a diluição para infusão. Essas partículas demonstraram conter alfa-*alglicosidase* e podem aparecer após a etapa inicial de reconstituição e aumentar ao longo do tempo. Estudos mostraram que essas partículas são removidas através de filtração em linha, sem ter efeito detectável na pureza ou na concentração.

4. A alfa-*alglicosidase* deve ser diluído em solução de cloreto de sódio para injeção 0,9%, USP, imediatamente após reconstituição, até a concentração final de 0,5 a 4mg/mL de MYOZYME.

5. Seu médico deverá retirar lentamente a solução reconstituída de cada frasco. Evitar a formação de espuma na seringa.

6. O ar da bolsa de infusão deverá ser retirado para minimizar a formação de partículas devido à sensibilidade de alfa-*alglicosidase* às interfaces de ar líquido.

7. Seu médico deverá adicionar lenta e diretamente a solução reconstituída de alfa-*alglicosidase* na solução de cloreto de sódio. Não adicionar diretamente no ar que pode permanecer dentro da bolsa de infusão. Evitar a formação de espuma na bolsa de infusão.

8. Inverter ou massagear delicadamente a bolsa de infusão para misturar. Não sacudir. A solução reconstituída e diluída deve ser protegida da luz, não sendo necessária a proteção no momento da infusão.

A solução diluída deve ser filtrada durante a administração por meio de filtro de linha de 0,2µm com baixa ligação de proteína plasmática, para remover quaisquer partículas visíveis.

A alfa-*alglicosidase* não deve ser infundido com outros medicamentos na mesma via intravenosa.

Posologia

O regime de dosagem recomendado de alfa-*glucosidase* é 20mg/kg de peso corporal administrados a cada duas semanas como infusão intravenosa. O volume total é determinado pelo peso corporal e deve ser administrado durante, aproximadamente, quatro horas.

As infusões devem ser administradas de maneira escalonada. A taxa de infusão inicial deve ser de, no máximo, 1mg/kg/h. A taxa de infusão pode ser aumentada em 2mg/kg/h a cada 30 minutos, após a tolerância do paciente à infusão ter sido estabelecida, até a taxa máxima de 7mg/kg/h ser atingida. Os sinais vitais devem ser medidos no final de cada passo, antes de aumentar a taxa de infusão. Se o paciente estiver estável, alfa-*glucosidase* pode ser administrado à taxa máxima de 7mg/kg/h até a infusão ser concluída. A taxa de infusão pode ser reduzida e/ou interrompida temporariamente em caso de reações de infusão.

Seu médico saberá informar a duração do seu tratamento com alfa-*glucosidase*.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você não comparecer à clínica ou ao hospital no dia marcado para a infusão, deverá marcar uma nova data imediatamente, pois a falha de uma infusão ou a interrupção das mesmas antes do tempo previsto pelo seu médico não trarão os benefícios esperados deste tratamento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Os efeitos colaterais indesejáveis mais graves que podem acontecer com alfa-*glucosidase* são insuficiência cardiorrespiratória e reações anafiláticas (reação alérgica de forte intensidade) durante a infusão.

As reações adversas mais comuns que necessitaram de intervenção médica foram reações relacionadas à infusão.

Forma infantil da doença

Avise ao médico se a criança apresentar qualquer um dos seguintes efeitos colaterais.

Reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): penetração de oxigênio reduzida, aumento do ritmo cardíaco, respiração acelerada, tosse, vômito, coceira, erupções na pele, ruborização da superfície da pele e febre.

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento do ritmo cardíaco, pressão sanguínea aumentada, febre, coloração azulada da pele devido à diminuição de oxigênio, tremor, ânsia de vômito, náusea, vermelhidão, erupção maculopapular da pele, erupção macular da pele, erupção papular da pele, irritação da pele, palidez, irritabilidade, calafrio e agitação.

Reações sérias de infusão incluindo coceira, roncosp no peito, aumento do ritmo cardíaco, penetração de oxigênio reduzida, dificuldade para respirar, respiração acelerada, inchaço ao redor dos olhos e aumento da pressão arterial foram reportadas.

Doença de Pompe de início tardio

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento da pressão arterial, tontura, formigamento, dor de cabeça, aperto na garganta, diarreia, vômito, náusea, coceira, erupção papular de pele, irritação da pele, secreção de suor excessiva, espasmo muscular, contração muscular, dor muscular, ruborização da superfície da pele, febre, desconforto torácico, inchaço periférico (pernas e braços), inchaço local, cansaço, sensação de calor e hipersensibilidade.

As reações adversas graves reportadas em quatro pacientes tratados com alfa-*alglicosidase* foram: edema subcutâneo, desconforto no peito, aperto na garganta, dor no peito não cardíaca e taquicardia supraventricular (batimentos cardíacos acelerados).

Reações adversas de infusão adicionais reportadas em pacientes com a doença Pompe na forma infantil e na forma tardia tratados com alfa-*alglicosidase* em estudos clínicos não controlados e de acesso expandido e reportadas em mais de um paciente incluíram dificuldade para respirar, diminuição da pressão arterial, dor de cabeça, secreção de suor excessiva, lacrimejar aumentado, inchaço ao redor dos olhos, inquietação, sensação de calor, respiração difícil, coloração azulada da pele em placas arredondadas e limitadas e acúmulo de líquido embaixo da pele do rosto.

Experiência pós-comercialização

Hipersensibilidade significativa / reações anafiláticas têm sido relatadas em pacientes tratados com alfa-*alglicosidase* no cenário pós-comercialização. Também foram relatados os seguintes sinais e sintomas: dificuldade para respirar, respiração ofegante, parada respiratória, desconforto respiratório, interrupção da respiração, som anormal ao respirar, falta de ar, saturação de oxigênio diminuída, breves episódios de parada cardíaca, diminuição da pressão arterial, diminuição do ritmo cardíaco, aumento do ritmo cardíaco, coloração azulada da pele devido à diminuição de oxigênio, contração dos vasos sanguíneos, ruborização da superfície da pele, dor torácica, desconforto no peito, aperto na garganta, edema subcutâneo, inchaço da faringe, inchaço da face, inchaço de pernas e braços, coceira, manchas avermelhadas na pele que podem coçar e sensação de queimação

Além das reações à infusão relatadas em testes clínicos e programa de acesso expandido, as seguintes reações à infusão foram relatadas de fontes do mundo todo após aprovação de comercialização, incluindo os programas clínicos em andamento: conjuntivite, inchaço local/periférico, dor abdominal, dor nas juntas e desmaio. Reações adversas adicionais incluem proteinúria (presença aumentada de proteína na urina) e síndrome nefrótica (uma elevação exagerada da permeabilidade dos glomérulos renais às proteínas, ocasionando proteinúria) em pacientes com títulos elevados de IgG ($\geq 102,400$).

Reações recorrentes consistindo de sintomas semelhantes aos da gripe ou uma combinação de eventos, como febre, calafrios, mialgia (dores musculares), artralgia (dores nas articulações), sonolência, dor ou fadiga, que ocorrem após o término da infusão e geralmente durante alguns dias, foram observadas em alguns pacientes tratados com alfa- α -glucosidase. A maioria dos pacientes teve sucesso com o uso da alfa- α -glucosidase e continuaram o tratamento, utilizando doses menores e/ou pré-tratamento com medicamentos anti-inflamatórios e/ou corticosteroides, sob atenta supervisão médica. Reações cutâneas graves e, possivelmente, imunomediadas foram relatadas com alfa- α -glucosidase, incluindo lesões de pele ulcerativas e necrosantes. Síndrome nefrótica foi observada em poucos pacientes com doença de Pompe tratados com alfa- α -glucosidase e que tinham títulos elevados de anticorpos do tipo IgG ($\geq 102,400$). Nestes pacientes, a biópsia renal foi consistente com depósito de imunocomplexo. Estes pacientes apresentaram melhora após a interrupção do tratamento. Portanto, seu médico recomendará a realização de exames de urina periodicamente caso você apresente títulos elevados de anticorpos do tipo IgG. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de alfa- α -glucosidase deve ser considerada, e tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de alfa- α -glucosidase após uma reação imunomediada devem ser considerados pelo seu médico.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em estudos clínicos, os pacientes receberam doses de até 40 mg/kg de peso corporal. Você pode ter um risco aumentado de uma reação associada à infusão (RAI), se você receber MYOZYME em uma dose ou taxa de infusão mais alta do que o recomendado. Se você apresentar (RAI), informe o seu médico imediatamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.8326.0342

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ - 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:

Genzyme Ireland Limited

Waterford, Irlanda

MYOZYME é uma marca registrada da Genzyme Corporation.

IB240823

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/10/2023.

MYOZYME®
alfa-*α*glicosidase

APRESENTAÇÕES

MYOZYME 50 mg pó liofilizado para solução injetável – um frasco-ampola contendo 52,5 mg de alfa-*α*glicosidase, com uma dose extraível de 50 mg após reconstituição, acondicionado em cartucho de cartolina.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de MYOZYME 50 mg contém 52,5 mg de alfa-*α*glicosidase, com uma dose extraível de 50mg após reconstituição.

Excipientes: manitol, polissorbato 80, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e fosfato de sódio monobásico monoidratado.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

MYOZYME é indicado para o uso prolongado, como uma terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe (deficiência da alfa *α*glicosidase ácida).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

MYOZYME é um medicamento usado para tratar a doença de Pompe, causada pela pouca ou ausência de atividade da enzima alfa *α*glicosidase ácida (GAA) no corpo. Esta enzima é necessária para que o seu organismo possa quebrar e eliminar um polissacarídeo (um tipo de açúcar) chamado glicogênio, dentro do lisossomo. A falta desta enzima faz com que o glicogênio se deposite e se acumule em seu organismo, nos músculos cardíacos e esqueléticos e nos tecidos hepáticos, podendo causar doenças cardíacas, fraqueza progressiva dos músculos do corpo e prejuízo na função respiratória.

A alfa-*α*glicosidase é uma enzima sintética produzida por biotecnologia que repõe a enzima natural do seu corpo, a alfa *α*glicosidase ácida (GAA), que quebra o glicogênio para que o mesmo seja eliminado.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use MYOZYME se tiver sofrido qualquer reação alérgica com risco de morte à alfa-*α*glicosidase ou a qualquer outro componente do medicamento. Os riscos e os benefícios da continuidade do seu tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo seu médico.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências

Risco de reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas (reação alérgica de forte intensidade) foram reportadas em pacientes tratados com infusão de alfa-*alglicosidase*. Algumas reações podem envolver risco de vida. Por causa do potencial de reações graves de infusão, alfa-*alglicosidase* deve ser administrado em ambiente hospitalar, com medidas de suporte médico adequadas e sob rigorosa supervisão médica.

Quando ocorrerem reações graves de hipersensibilidade ou anafiláticas (reação alérgica grave), a administração de alfa-*alglicosidase* será imediatamente interrompida, e seu médico tomará todas as medidas necessárias para resolver esta situação.

Risco de reações de infusão

Reações indesejáveis podem ocorrer a qualquer momento durante a infusão e dentro de poucas horas após a infusão de alfa-*alglicosidase* e são mais prováveis quando a velocidade de infusão é alta. A maioria das reações foi considerada leve a moderada, algumas reações foram graves. Alguns pacientes foram pré-tratados com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides. Reações de infusão podem ocorrer em pacientes após receberem pré-tratamento com antipiréticos, anti-histamínicos ou corticosteroides.

Pacientes com doença de Pompe avançada podem ter as funções cardíaca e respiratória afetadas, o que pode predispor-los a um risco maior de complicações graves de reações de infusão. Portanto, a equipe médica deve acompanhar com mais cuidado esses pacientes durante todas as infusões de alfa-*alglicosidase*.

Quando ocorrer uma reação de infusão de alfa-*alglicosidase*, independentemente de pré-tratamento com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides, o médico deve reduzir a velocidade de infusão ou interrompê-la temporariamente, e/ou aplicar anti-histamínicos e/ou antipiréticos para ajudar a melhorar os sintomas. Quando ocorrerem reações de infusão graves, a infusão de alfa-*alglicosidase* deve ser imediatamente interrompida, e medidas de assistência médica apropriadas, incluindo equipamento de ressuscitação cardiopulmonar, devem estar disponíveis. Pacientes que já tiveram reações de infusão devem ser tratados com cuidado quando alfa-*alglicosidase* for re-administrado.

Precauções

Gerais

Pacientes com doença aguda subjacente, no momento da infusão de alfa-*alglicosidase* podem apresentar maior risco de reações de infusão. O médico avaliará cuidadosamente a situação clínica do paciente antes da infusão de alfa-*alglicosidase*.

Imunogenicidade (formação de anticorpos)

Os pacientes com a forma infantil da doença de Pompe, tratados com doses maiores de alfa-*alglicosidase*, apresentaram tendência a desenvolver resposta mais robusta de anticorpos e experimentaram mais reações de infusão. O médico irá monitorar periodicamente a formação de anticorpos do tipo IgG e avaliará a resposta clínica dos pacientes.

Um pequeno número de pacientes apresentou resposta positiva para anticorpos do tipo IgE específicos para alfa- α -glucosidase, alguns dos quais experimentaram reações anafiláticas (reação alérgica grave). O teste foi realizado tipicamente para reações de infusão, sugestivas de reações de hipersensibilidade. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos, usando taxas mais lentas e/ou doses iniciais mais baixas e continuaram a receber tratamento com alfa- α -glucosidase sob atenta supervisão clínica.

Reações cutâneas graves e possivelmente imunomediadas foram relatadas em alguns pacientes tratados com alfa- α -glucosidase, incluindo lesões de pele ulcerativas e necrosantes (reação tecidual profunda da pele com feridas abertas). Síndrome nefrótica foi observada em poucos pacientes com doença de Pompe tratados com alfa- α -glucosidase e que tinham títulos elevados de anticorpos do tipo IgG ($\geq 102,400$). Nestes pacientes, a biópsia renal foi consistente com depósito de imunocomplexo. Estes pacientes apresentaram melhora após a interrupção do tratamento. Portanto, é recomendado realizar exame de urina periodicamente para pacientes com títulos elevados do anticorpo do tipo IgG.

Os médicos devem monitorar os pacientes para sinais e sintomas de reações sistêmicas mediadas por imunocomplexo, envolvendo a pele e outros órgãos enquanto recebem alfa- α -glucosidase. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de alfa- α -glucosidase deve ser considerada, e o tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de alfa- α -glucosidase após reação imunomediada devem ser considerados pelo seu médico. Alguns pacientes voltaram a ser infundidos com sucesso e continuaram a receber infusões de alfa- α -glucosidase sob atenta supervisão clínica.

Imunomodulação

Dados de imunogenicidade de ensaios clínicos e literatura publicada em pacientes CRIM-negativos da forma infantil da doença de Pompe (IOPD) sugerem que a administração do regime da indução da tolerância imune (ITI) dada aos pacientes virgens de tratamento com alfa- α -glucosidase (ITI profilático) pode ser eficaz em prevenir ou reduzir o desenvolvimento de títulos elevados e sustentados de anticorpos (HSAT) contra alfa- α -glucosidase. Os dados de um pequeno número de pacientes previamente tratados com HSAT, com ou sem atividade inibitória, mostraram efeito limitado de tratamento. As melhores respostas ao tratamento foram observadas em pacientes mais novos com doença menos avançada que receberam ITI profilático antes do desenvolvimento de HSAT, que sugere que a iniciação adiantada do ITI possa conduzir a resultados clínicos melhores. Os regimes de ITI podem precisar ser adaptados às necessidades individuais do paciente.

Os pacientes com Doença de Pompe apresentam um maior risco de infecções respiratórias, devido aos efeitos progressivos da doença sobre os músculos respiratórios. Os pacientes com Pompe tratados com agentes imunossupressores têm maior risco de desenvolver infecções graves e a vigilância é recomendada. Infecções respiratórias fatais e com risco de vida foram observadas em alguns destes pacientes.

Risco de arritmia cardíaca e de morte súbita durante anestesia geral para colocação de cateter venoso central

Deve-se tomar cuidado ao utilizar anestesia geral para a colocação de cateter venoso central (instrumento introduzido no corpo para distribuição do medicamento) ou para outros procedimentos cirúrgicos em pacientes com a forma infantil da doença de Pompe com hipertrofia cardíaca (aumento do tamanho do coração) que irão receber infusão de alfa-*alglicosidase* por esta via.

Arritmia cardíaca (desvio do ritmo normal das contrações cardíacas), incluindo fibrilação ventricular (contração involuntária dos ventrículos cardíacos), taquicardia e bradicardia ventricular (aumento e queda do ritmo cardíaco), resultando em parada cardíaca ou óbito ou requerendo ressuscitação cardíaca ou desfibrilação (retomada do ritmo cardíaco por choque elétrico), tem sido associada ao uso de anestesia geral em pacientes com doença de Pompe de início precoce (infantil) com hipertrofia cardíaca.

Risco de insuficiência cardiorrespiratória aguda

Insuficiência cardiorrespiratória aguda requerendo procedimentos médicos especiais, como intubação e suporte inotrópico (influência sob a força de contração muscular), foi observada após infusão de alfa-*alglicosidase* em poucos pacientes com a forma infantil da doença de Pompe com hipertrofia cardíaca (aumento do tamanho do coração), possivelmente associada a uma sobrecarga de fluido relacionada à administração intravenosa de alfa-*alglicosidase*.

Testes de laboratório

É recomendado que você seja monitorado periodicamente, e no caso de eventos adversos graves, deverá realizar exames de sangue para verificação de anticorpos.

Carcinogênese, alterações genéticas, comprometimento da fertilidade

Estudos de reprodução realizados em fêmeas grávidas de camundongo e coelho, não revelaram evidências de danos à fertilidade ou prejuízo ao desenvolvimento fetal devido ao uso de alfa-*alglicosidase*.

Nenhum estudo foi efetuado para avaliar os efeitos de alfa-*alglicosidase* sobre os riscos de câncer ou de alterações genéticas.

Uso na gravidez e amamentação

Há uma quantidade limitada de experiências com o uso de MYOZYME por gestantes.

MYOZYME pode ser encontrado no leite humano.

A continuação do tratamento para a Doença de Pompe durante a gravidez e amamentação deve ser individualizado. Se você está grávida ou amamentando, pensa que pode estar grávida ou está planejando engravidar, pergunte ao seu médico ou farmacêutico por aconselhamento antes de tomar o medicamento.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A segurança e a eficácia de alfa-alglicosidase foram avaliadas em pacientes com idades variando da primeira infância à idade adulta.

Pacientes com 65 anos ou idade superior não foram incluídos nos estudos clínicos realizados com alfa-alglicosidase.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou utilizar maquinaria pesada com alfa-alglicosidase.

Este medicamento pode causar doping devido à presença de manitol.

Interações medicamentosas

Nenhum estudo de interação com medicamentos diferentes foi realizado.

Interações alimentares

Interações com comidas e bebidas são improváveis de acontecer.

Incompatibilidades farmacêuticas

Na ausência de estudos de compatibilidade, alfa-alglicosidase não deve ser misturado na mesma infusão com outros medicamentos.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa e interação com plantas medicinais.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-substância química (álcool e nicotina).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamento-exame laboratorial e não laboratorial.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentos-doenças.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

MYOZYME deve ser conservado sob refrigeração, em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução reconstituída deve ser administrada imediatamente. Se o uso imediato não for possível, a solução reconstituída é estável por até 24 horas à temperatura entre 2 °C e 8 °C, protegida da luz.

Não é recomendada a armazenagem da solução reconstituída em temperatura ambiente.

A solução diluída também deve ser utilizada imediatamente. Contudo, demonstrou-se estabilidade química e física da solução durante 24 horas quando mantida à temperatura entre 2 °C e 8 °C protegida da luz.

Não congelar ou agitar as soluções reconstituídas e diluídas.

A alfa- α -glucosidase é um pó de coloração branca a esbranquiçada, estéril e não pirogênico antes de ser preparado para injeção, e uma solução clara, de incolor a amarelo-pálido após preparado para injeção.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A alfa- α -glucosidase deverá ser reconstituído, diluído e aplicado por um profissional de saúde habilitado. Seu médico aplicará alfa- α -glucosidase por via intravenosa em forma de infusão, em ambiente hospitalar apropriado, onde equipamentos de reanimação para controlar emergências estejam prontamente disponíveis.

Seu médico não deverá misturar alfa- α -glucosidase com outros medicamentos na mesma infusão.

Reconstituição, diluição e administração

Seu médico deverá usar técnicas assépticas e não usar agulhas com filtro durante a preparação.

1. Seu médico determinará o número de frascos a serem reconstituídos, com base no peso individual do paciente e na dose recomendada de 20mg/kg.

Peso do paciente (kg) x dose (mg/kg) = dose do paciente (em mg).

Dose do paciente (em mg) dividida por 50mg/frasco = número de frascos a reconstituir. Se o número de frascos-ampola incluir fração, seu médico deverá arredondar para cima (para o número inteiro seguinte).

Exemplo: peso do paciente (16 kg) x dose (20mg/kg) = dose do paciente (320 mg).

320 mg divididos por 50mg/frasco = 6,4 frascos, portanto, sete frascos devem ser reconstituídos.

Seu médico irá retirar o número de frascos do refrigerador e irá deixá-los atingir a temperatura ambiente antes da reconstituição (aproximadamente 30 minutos).

2. Cada frasco de alfa- α -glucosidase deve ser reconstituído por meio da injeção lenta de 10,3mL de água para injeção, USP, pela parede interna de cada frasco. Cada frasco produzirá 5mg/mL. A dose total extraível por frasco é 50mg por 10 mL. Evitar o impacto forçado da água para injeção no pó e evitar a formação de espuma. Isto é feito pela adição lenta, gota a gota, da água para injeção para baixo na parte

interna do frasco, e não diretamente no pó liofilizado. O frasco deve ser inclinado e girado delicadamente. Não invertê-lo, agitá-lo ou girá-lo com força.

3. Seu médico deverá realizar uma inspeção visual imediata nos frascos reconstituídos para verificar a existência de material particulado e descoloração. Se, na ocasião da inspeção imediata, forem observadas partículas opacas ou se a solução estiver descolorida, não usá-la. A solução reconstituída pode, ocasionalmente, conter algumas partículas de alfa-*alglicosidase* sob a forma de fios brancos delgados ou fibras translúcidas após inspeção inicial. Isso também pode ocorrer após a diluição para infusão. Essas partículas demonstraram conter alfa-*alglicosidase* e podem aparecer após a etapa inicial de reconstituição e aumentar ao longo do tempo. Estudos mostraram que essas partículas são removidas através de filtração em linha, sem ter efeito detectável na pureza ou na concentração.

4. A alfa-*alglicosidase* deve ser diluído em solução de cloreto de sódio para injeção 0,9%, USP, imediatamente após reconstituição, até a concentração final de 0,5 a 4mg/mL de MYOZYME.

5. Seu médico deverá retirar lentamente a solução reconstituída de cada frasco. Evitar a formação de espuma na seringa.

6. O ar da bolsa de infusão deverá ser retirado para minimizar a formação de partículas devido à sensibilidade de alfa-*alglicosidase* às interfaces de ar líquido.

7. Seu médico deverá adicionar lenta e diretamente a solução reconstituída de alfa-*alglicosidase* na solução de cloreto de sódio. Não adicionar diretamente no ar que pode permanecer dentro da bolsa de infusão. Evitar a formação de espuma na bolsa de infusão.

8. Inverter ou massagear delicadamente a bolsa de infusão para misturar. Não sacudir. A solução reconstituída e diluída deve ser protegida da luz, não sendo necessária a proteção no momento da infusão.

A solução diluída deve ser filtrada durante a administração por meio de filtro de linha de 0,2µm com baixa ligação de proteína plasmática, para remover quaisquer partículas visíveis.

A alfa-*alglicosidase* não deve ser infundido com outros medicamentos na mesma via intravenosa.

Posologia

O regime de dosagem recomendado de alfa-*alglicosidase* é 20mg/kg de peso corporal administrados a cada duas semanas como infusão intravenosa. O volume total é determinado pelo peso corporal e deve ser administrado durante, aproximadamente, quatro horas.

As infusões devem ser administradas de maneira escalonada. A taxa de infusão inicial deve ser de, no máximo, 1mg/kg/h. A taxa de infusão pode ser aumentada em 2mg/kg/h a cada 30 minutos, após a tolerância do paciente à infusão ter sido estabelecida, até a taxa máxima de 7mg/kg/h ser atingida. Os sinais

vitais devem ser medidos no final de cada passo, antes de aumentar a taxa de infusão. Se o paciente estiver estável, alfa-*alglicosidase* pode ser administrado à taxa máxima de 7mg/kg/h até a infusão ser concluída. A taxa de infusão pode ser reduzida e/ou interrompida temporariamente em caso de reações de infusão. Seu médico saberá informar a duração do seu tratamento com alfa-*alglicosidase*.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você não comparecer à clínica ou ao hospital no dia marcado para a infusão, deverá marcar uma nova data imediatamente, pois a falha de uma infusão ou a interrupção das mesmas antes do tempo previsto pelo seu médico não trarão os benefícios esperados deste tratamento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Os efeitos colaterais indesejáveis mais graves que podem acontecer com alfa-*alglicosidase* são insuficiência cardiorrespiratória e reações anafiláticas (reação alérgica de forte intensidade) durante a infusão.

As reações adversas mais comuns que necessitaram de intervenção médica foram reações relacionadas à infusão.

Forma infantil da doença

Avise ao médico se a criança apresentar qualquer um dos seguintes efeitos colaterais.

Reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): penetração de oxigênio reduzida, aumento do ritmo cardíaco, respiração acelerada, tosse, vômito, coceira, erupções na pele, ruborização da superfície da pele e febre.

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento do ritmo cardíaco, pressão sanguínea aumentada, febre, coloração azulada da pele devido à diminuição de oxigênio, tremor, ânsia de vômito, náusea, vermelhidão, erupção maculopapular da pele, erupção macular da pele, erupção papular da pele, irritação da pele, palidez, irritabilidade, calafrio e agitação.

Reações sérias de infusão incluindo coceira, roncosp no peito, aumento do ritmo cardíaco, penetração de oxigênio reduzida, dificuldade para respirar, respiração acelerada, inchaço ao redor dos olhos e aumento da pressão arterial foram reportadas.

Doença de Pompe de início tardio

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento da pressão arterial, tontura, formigamento, dor de cabeça, aperto na garganta, diarreia, vômito, náusea, coceira, erupção papular de pele, irritação da pele, secreção de suor excessiva, espasmo muscular,

contração muscular, dor muscular, ruborização da superfície da pele, febre, desconforto torácico, inchaço periférico (pernas e braços), inchaço local, cansaço, sensação de calor e hipersensibilidade.

As reações adversas graves reportadas em quatro pacientes tratados com alfa-*glucosidase* foram: edema subcutâneo, desconforto no peito, aperto na garganta, dor no peito não cardíaca e taquicardia supraventricular (batimentos cardíacos acelerados).

Reações adversas de infusão adicionais reportadas em pacientes com a doença Pompe na forma infantil e na forma tardia tratados com alfa-*glucosidase* em estudos clínicos não controlados e de acesso expandido e reportadas em mais de um paciente incluíram dificuldade para respirar, diminuição da pressão arterial, dor de cabeça, secreção de suor excessiva, lacrimejar aumentado, inchaço ao redor dos olhos, inquietação, sensação de calor, respiração difícil, coloração azulada da pele em placas arredondadas e limitadas e acúmulo de líquido embaixo da pele do rosto.

Experiência pós-comercialização

Hipersensibilidade significativa / reações anafiláticas têm sido relatadas em pacientes tratados com alfa-*glucosidase* no cenário pós-comercialização. Também foram relatados os seguintes sinais e sintomas: dificuldade para respirar, respiração ofegante, parada respiratória, desconforto respiratório, interrupção da respiração, som anormal ao respirar, falta de ar, saturação de oxigênio diminuída, breves episódios de parada cardíaca, diminuição da pressão arterial, diminuição do ritmo cardíaco, aumento do ritmo cardíaco, coloração azulada da pele devido à diminuição de oxigênio, contração dos vasos sanguíneos, ruborização da superfície da pele, dor torácica, desconforto no peito, aperto na garganta, edema subcutâneo, inchaço da faringe, inchaço da face, inchaço de pernas e braços, coceira e manchas avermelhadas na pele que podem coçar e sensação de queimação.

Além das reações à infusão relatadas em testes clínicos e programa de acesso expandido, as seguintes reações à infusão foram relatadas de fontes do mundo todo após aprovação de comercialização, incluindo os programas clínicos em andamento: conjuntivite, inchaço local/periférico, dor abdominal, dor nas juntas e desmaio. Reações adversas adicionais incluem proteinúria (presença aumentada de proteína na urina) e síndrome nefrótica (uma elevação exagerada da permeabilidade dos glomérulos renais às proteínas, ocasionando proteinúria) em pacientes com títulos elevados de IgG ($\geq 102,400$).

Reações recorrentes consistindo de sintomas semelhantes aos da gripe ou uma combinação de eventos, como febre, calafrios, mialgia (dores musculares), artralgia (dores nas articulações), sonolência, dor ou fadiga, que ocorrem após o término da infusão e geralmente durante alguns dias, foram observadas em alguns pacientes tratados com alfa-*glucosidase*. A maioria dos pacientes teve sucesso com o uso da alfa-*glucosidase* e continuaram o tratamento, utilizando doses menores e/ou pré-tratamento com medicamentos anti-inflamatórios e/ou corticosteroides, sob atenta supervisão médica. Reações cutâneas graves e, possivelmente, imunomediadas foram relatadas com alfa-*glucosidase*, incluindo lesões de pele ulcerativas e necrosantes. Síndrome nefrótica foi observada em poucos pacientes com doença de Pompe tratados com alfa-*glucosidase* e que tinham títulos elevados de anticorpos do tipo IgG ($\geq 102,400$).

Nestes pacientes, a biópsia renal foi consistente com depósito de imunocomplexo. Estes pacientes apresentaram melhora após a interrupção do tratamento. Portanto, seu médico recomendará a realização de exames de urina periodicamente caso você apresente títulos elevados de anticorpos do tipo IgG. Se ocorrerem reações imunomediadas, a descontinuação da administração de alfa-*glucosidase* deve ser considerada, e tratamento médico apropriado iniciado. Os riscos e benefícios da readministração de alfa-*glucosidase* após uma reação imunomediada devem ser considerados pelo seu médico.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em estudos clínicos, os pacientes receberam doses de até 40 mg/kg de peso corporal. Você pode ter um risco aumentado de uma reação associada à infusão (RAI), se você receber MYOZYME em uma dose ou taxa de infusão mais alta do que o recomendado. Se você apresentar (RAI), informe o seu médico imediatamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A HOSPITAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

MS 1.8326.0342

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ - 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Fabricado por:

Genzyme Ireland Limited

Waterford, Irlanda

MYOZYME é uma marca registrada da Genzyme Corporation.

IB240823

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/10/2013.

**Anexo B Histórico
de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-		-	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<p align="center">VP</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p align="center">VPS</p> <p>9. Reações adversas</p>	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
03/01/2023	0002511/23-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/01/2023	0002511/23-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/01/2023	<p align="center">VPS</p> <p>2. Resultados De Eficácia</p>	VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
03/10/2022	4773488/22-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2022	4773488/22-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2022	<p align="center">VP</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do</p>	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

							que a indicada deste medicamento? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas 10. Superdose		
15/02/2021	0613590/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/02/2021	0613590/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/02/2021	VPS 9. Reações Adversas	VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
19/05/2020	1569556/20-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2019	0512054/19-3	11343 – PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos	16/04/2020	VPS 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
20/09/2019	2217365/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291259/19-7	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

27/09/2018	0939008/18-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0244026/18-1	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	30/04/2018	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
------------	--------------	---	------------	--------------	--	------------	---	--------	--------------------------------------